

**Beeinflussung der Wirkung von Catecholaminen
an der isolierten Aorta thoracica der Ratte
durch Adenosin und Prindolol**

Anne Dobmeier

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552314_0064

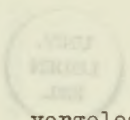
Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Manfred Kiese

Beeinflussung der Wirkung von Catecholaminen an der
isolierten Aorta thoracica der Ratte durch Adenosin
und Prindolol

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Anne Dobmeier

München

1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Felix
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. M. Kiese
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	27. 7. 1978



Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	S. 1
II. Methodik	S. 2
1. Material	S. 2
2. Versuchsablauf	S. 3
3. Statistische Auswertung	S. 4
4. Technische Geräte	S. 5
III. Ergebnisse	S. 6
1. Noradrenalin	S. 7
2. Isoprenalin	S.13
3. Dopamin	S.17
IV. Diskussion	S.20
V. Zusammenfassung	S.29
VI. Literaturverzeichnis	S.30

I. Einleitung

Adenosin ist im klinischen Bereich bekannt als ein bei O_2 -Mangel vermehrt anfallender Metabolit, der zu Vasodilatation und lokaler Durchblutungssteigerung führt. Am hiesigen Institut konnte bei Versuchen am Kreislauf der narkotisierten Katze, durch intraarterielle Injektion, die dilatierende Wirkung von Adenosin ebenfalls beobachtet werden: eine durch Suprifen erzeugte Vasokonstriktion wurde im Moment der Adenosininfusion aufgehoben. Weiterhin zeigte sich jedoch ein zweiter, überraschender Effekt nach Infusionsende: Durch die Adenosinbehandlung wurde die kontrahierende Wirkung von Suprifen verstärkt und erreichte Werte, wie sie nur bei Noradrenalinbehandlung erzielt werden konnten.

Die vorliegende Arbeit hatte sich zum Ziel gesetzt, diese Ergebnisse an isolierten Gefäßstreifen aus der Aorta thoracica der Ratte zu prüfen, womit die grundsätzliche Frage nach der Reproduzierbarkeit oben genannter Adenosinwirkungen am isolierten Organ gestellt war.

Die rein dilatierende Wirkung von Adenosin ist durch den geringen Ausgangstonus sicher nicht eindeutig zu beobachten. Kommt es jedoch auch am isolierten Organ zur Verstärkung der kontrahierenden Wirkung der verwendeten Catecholamine Noradrenalin, Isoprenalin und Dopamin, so stellt sich damit gleichzeitig die Frage nach dem Wirkungsmechanismus: Besitzt Adenosin eine erhöhte Affinität zum β -Anteil eines Rezeptors? Greift es in den extra- oder intrazellulären Catabolismus ein? Ist seine Wirkung durch andere Pharmaka (β -Blocker, Metall-Ionen) zu beeinflussen?

Der Versuch, einen Beitrag zur Klärung dieser überraschenden Adenosinwirkung zu leisten, und eventuell Aufschlüsse über die Verteilung der Rezeptoren an der Aorta zu gewinnen, sollten das Ergebnis dieser Arbeit sein.

II. Methodik

1. Material

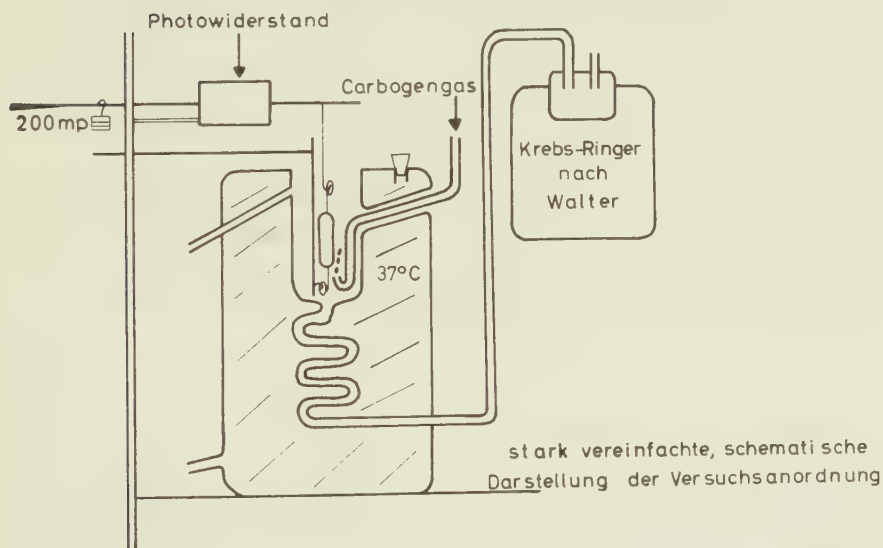
Für die Versuche wurden unbehandelte, 380 g bis 480 g schwere "Sprague-Dawley" -Ratten männlichen Geschlechts verwendet. Die Tiere wurden durch Genickschlag getötet, der Brustkorb eröffnet, und die Aorta thoracica, unter ständiger Beträufung mit 37°C warmer Krebs-Ringer-Lösung nach Walter, freipräpariert.

NaCl	119.0 mM
KCl	4.7 "
KH_2PO_4	1.2 "
$\text{MgSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$	1.1 "
NaHCO_3	14.8 "
Glucose	5.5 "
$\text{CaCl} \times 2\text{H}_2\text{O}$	2.1 "

Zusammensetzung der Krebs-Ringer-Lösung nach Walter in Mol/L

Nach cranialer Anschlingung des Gefäßes wurde es eröffnet und ein im Durchmesser entsprechendes Plastikstäbchen in das Lumen eingeführt. Nach caudaler Durchtrennung des Gefäßes wurde es mit einer speziellen Schneidevorrichtung unter einem Winkel von 45° spiralförmig aufgeschnitten, um Gefäßstreifen zwischen 25 mm und 34 mm Länge und ca. 3 mm Breite zu gewinnen. Diese Gefäßstreifen wurden an beiden Enden mit Fadenschlaufen versehen und danach möglichst rasch in ein Organbad von 20 ml Fassungsvermögen gebracht, wo sie mittels der Fadenschlaufen an zwei Haken befestigt wurden. Der untere von den beiden Haken war fest fixiert, während der obere über einen Faden an einem beweglichen Hebelarm befestigt war, der konstant mit 200 mp belastet wurde, und die Längenänderungen des isolierten Organs, über Freigabe und Verdeckung eines Photowiderstandes, elektro-mechanisch umwandelte. Diese vorbereitenden Arbeiten wurden unter ständiger Beträufung mit 37° warmer Krebs-Ringer-Lösung durchgeführt, das Organbad

war ebenfalls mit konstant 37° warmer Nährlösung nach Krebs-Walter gefüllt und wurde ständig mit Carbogengas (95% O_2 ; 5 % CO_2) durchperlt. Der pH-Wert betrug 7.4 ± 0.5 .



2. Versuchsablauf

Während einer Ruhezeit von ca. 30 min, die zur Gewöhnung des isolierten Organs an das neue Milieu gewahrt wurde, fand eine mehrmalige Durchspülung des Organbades mit Nährlösung statt. Nach Ablauf der "Gewöhnungszeit" wurden die Catecholamine Noradrenalin, Isoprenalin und Dopamin in kumulativen Konzentrationen ins Organbad gegeben, beginnend meist bei $10^{-13}m$, dann $10^{-12}m$, $10^{-11}m$, usw., bis zu einer Höchstkonzentration von $10^{-6}m$. Dabei wurde die nächsthöhere Konzentration immer erst dann gegeben, wenn sich für die vorausgehende Reaktion ein konstantes Wirkungsniveau ein-

gestellt hatte. Nachdem auch für die höchsten verabreichte Konzentration eine konstante Reaktion erreicht war, wurde solange intermittierend gespült, bis sich der Ausgangstonus wieder einstellte.

Zur Beeinflussung der Catecholamine wurden Prindolol oder Adenosin verwendet, und zwar in der in Vorversuchen ermittelten, niedrigst wirksamen Konzentration von 10^{-7} M. Nachdem Adenosin oder Prindolol ins Organbad gegeben worden war, wurde 3 bis 5 Minuten später eines der drei Catecholamine wieder in der oben beschriebenen Weise verabreicht. War wiederum eine konstante Reaktion der verabreichten Höchstkonzentration erreicht, wurde gründlich gespült, und zwar solange, bis sich der Ausgangstonus erneut eingestellt hatte. Schließlich wurde noch die Beeinflussung der drei Catecholamine durch die gemeinsame Gabe von Prindolol und Adenosin beobachtet und aufgezeichnet.

3. Statistische Auswertung

Den geeichten, aufgezeichneten Kurven wurden die Meßwerte entnommen. Die Umrechnung auf die tatsächliche Längenänderung des isolierten Organs erfolgte mit einer "Olivetti P6060". Es wurde die Verkürzung in %, bezogen auf die Ausgangslänge des Organs ermittelt, was für einen Vergleich der Werte notwendig war, da die verwendeten Gefäßstreifen verschiedene Ausgangslängen aufwiesen.

Mittelwertbildung und "standard-error"-Errechnung wurden mit Hilfe eines "HEWLETT PACKARD 97" vorgenommen. Der Vergleich der gefundenen Werte zur Ermittlung vorhandener Signifikanzen wurde durch "Prüfung der Gleichheit zweier verbundener Varianzen" mit dem "gepaarten t-Test" durchgeführt.

4. Technische Geräte

Die isotone Messung der Längenänderung des isolierten Organs wurde über einen Photowiderstand vorgenommen, der die elektro-mechanische Umwandlung vornahm. Der Strom wurde über eine "FILBIG"-Gleichstrom-Meßbrücke gemessen und annähernd linear mittels eines "ABIMED"-Schreibers aufgezeichnet.

III. Ergebnisse

Insgesamt wurden 39 für die Auswertung verwendbare Versuche durchgeführt; davon 16 mit Noradrenalin, 12 mit Isoprenalin, 11 mit Dopamin.

Zuerst wurde stets das Catecholamin gegeben, beginnend mit 10^{-13}_m (10^{-12}_m), dann in stets um den Faktor 10 zunehmenden Konzentrationen, bis zu einer Konzentration von maximal 10^{-6}_m . Es dauerte meist 4-6 Minuten bis die volle Wirkung der jeweiligen Konzentration erreicht war; erst dann wurde die nächst höhere Konzentration gegeben. Trotz mehrmaligen Spülens dauerte es 9-12 Minuten, bis die Aortenstreifen wieder bis zur Ausgangslänge erschlafft waren.

Da Aortenstreifen keine Spontanaktivität aufweisen, wurde des öfteren auch vor den Versuchen mit Isoprenalin und Dopamin eine Kontrollkonzentration von Noradrenalin (10^{-8}_m , 10^{-7}_m) gegeben, um festzustellen, daß die Gefäßstreifen bei der Präparation unverletzt blieben und reaktionsfähig waren.

Nachdem die Dosis-Wirkungsbeziehung festgelegt war, wurde der Einfluß von Prindolol und Adenosin auf die Catecholaminwirkung geprüft, und zwar stets zuerst die Wirkung von Prindolol, dann die von Adenosin und anschließend die Wirkung der Kombination beider Pharmaka. Im Gegensatz zu den Catecholaminen wurde Prindolol, bzw. Adenosin in jeweils konstanter Konzentration angewandt. In Vorversuchen war die niedrigst wirksame Konzentration von 10^{-7}_m ermittelt worden.

Im Folgenden werden zuerst die Beeinflussung der Noradrenalinwirkung, dann die der Isoprenalinwirkung und schließlich der Dopaminwirkung besprochen.

1. Noradrenalin

Noradrenalin führte dosisabhängig zu Kontraktionen des isolierten Organs. Eine schwach kontrahierende Wirkung zeigte sich manchmal sogar schon bei 10^{-11} m. Eine deutliche Kontraktion war meist bei 10^{-9} m zu erkennen, die dann dosisabhängig mit steigender Konzentration zunahm. Bei Erhöhung der Konzentration um den Faktor 10, wurde die vorhergehende Kontraktion in etwa verzweifacht.

Prindolol veränderte den Ausgangstonus nicht und vermochte die nachfolgende Noradrenalinwirkung nicht eindeutig zu beeinflussen: während es bei niedrigen Noradrenalinkonzentrationen die kontrahierende Wirkung leicht hemmte, führte es bei höheren Konzentrationen (10^{-9} m; 10^{-7} m) zu einer leichten Verstärkung der kontrahierenden Wirkung.

Adenosin wirkte, je nach Ausgangstonus, bisweilen leicht erschlaffend; die nachfolgende kontrahierende Wirkung von Noradrenalin wurde durch die Adenosinvorbehandlung beträchtlich verstärkt. Vor allem bei höheren Konzentrationen (10^{-9} bis 10^{-7} m) war der verstärkende Effekt deutlich ausgeprägt; die Linksverschiebung der Noradrenalin-Dosis-Wirkungskurve ist gut zu erkennen. Bemerkenswert scheint fernerhin, daß bei den durch Adenosin verstärkten Kontraktionen das Ausspülen wesentlich erschwert war. Es war häufigeres Spülen und längere Zeit notwendig, um den Ausgangstonus wieder zu erreichen. Nachdem der Ausgangstonus wieder erreicht war, konnte bei der nachfolgenden alleinigen Gabe von Noradrenalin noch eine verstärkte Kontraktion gegenüber der Ausgangsreaktion beobachtet werden. Dies war selbst nach zweimaligem Spülen noch der Fall. Der Versuch, durch Hinzufügen von Mg^{++} -Ionen (10^{-7} m) die verstärkende Wirkung zu beeinflussen, zeigte an den Aortenpräparaten keinen Erfolg.

Obwohl Prindolol alleine die kontrahierende Wirkung von Noradrenalin nicht wesentlich zu beeinflussen vermochte, führte die gemeinsame Gabe von Prindolol und Adenosin zu einer noch deutlicheren Verstärkung der Kontraktionen als bei alleiniger Adenosingabe. Vergleichende Werte zeigt nachfolgende Tabelle.

Noradrenalin Mol/L	Adenosin	Adenosin + Prindolol	p
10^{-12}	0.054	0.036	-
10^{-11}	-0.450	-0.791	++
10^{-10}	-0.674	-0.863	++
10^{-9}	-1.675	-2.035	++
10^{-8}	-2.629	-3.157	++
10^{-7}	-3.874	-4.865	++

+ = $p \leq 0.5$

++ = $p \leq 0.05$

p = Signifikanz, basierend auf Freiheitsgraden FG und Irrtumswahrscheinlichkeit α . (Fisher, R.A. and Yates, F.: Statistical Tables for Biological, Agricultural and Medical Research)

Beachtenswert scheint ferner, daß durch die gemeinsame Gabe von Prindolol und Adenosin schon bei niedrigen Konzentrationen (ab 10^{-11} M) eine signifikante Kontraktionsverstärkung erzielt werden konnte, während Adenosin alleine erst ab 10^{-9} M zu signifikanten Werten führte.

Genaue Werte sind der Tabelle I sowie den Konzentrations-Wirkungs-Kurven zu entnehmen.

Noradrenalin Mol/L	Kontrolle	Prindolol 10^{-7}_m	Adenosin 10^{-7}_m	Prindolol
10^{-12}	0.014 (± 0.006)	0.067 (± 0.036)	0.054 (± 0.022)	0.036 (± 0.037)
10^{-11}	-0.210 (± 0.193)	-0.161 (± 0.122)	-0.450 (± 0.305) +	-0.791 (± 0.319) ++
10^{-10}	-0.387 (± 0.342)	-0.211 (± 0.169)	-0.647 (± 0.372) +	-0.863 (± 0.355) ++
10^{-9}	-0.624 (± 0.439)	-0.825 (± 0.393) +	-1.675 (± 0.532) +++	-2.035 (± 0.587) +++
10^{-8}	-1.574 (± 0.472)	-1.498 (± 0.339)	-2.629 (± 0.567) +++	-3.157 (± 0.733) +++
10^{-7}	-2.356 (± 0.553)	-2.691 (± 0.513) ++	-3.874 (± 0.686) +++	-4.865 (± 0.812) +++

Tabelle I

Beeinflussung der Noradrenalinwirkung durch Prindolol, Adenosin sowie Prindolol und Adenosin.

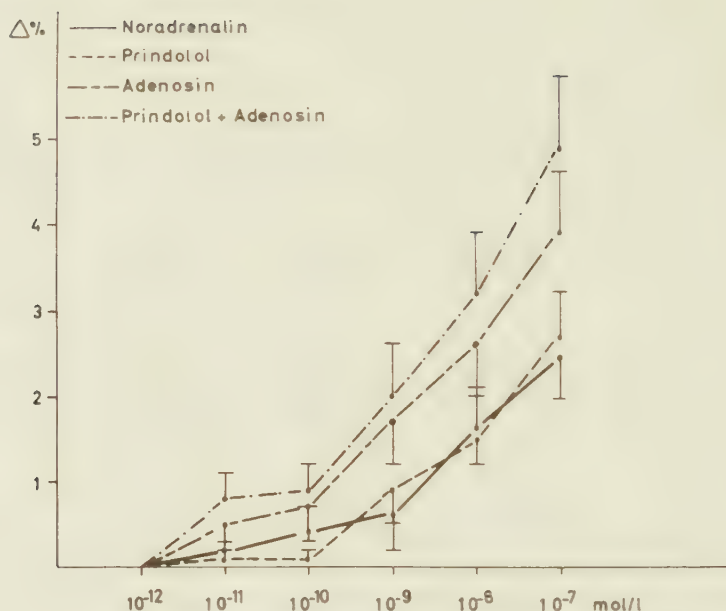
Mittelwerte in $\Delta\%$ der Ausgangslänge

($\pm$) = standard error

+ = $p \leq 0.5$

++ = $P \leq 0.05$

+++ = $p \leq 0.005$



Zusammenfassung:

Während Prindolol die Noradrenalin-Ausgangsreaktion nicht eindeutig zu beeinflussen vermochte, konnte durch die Vorbehandlung des Aortenstreifens mit Adenosin eine signifikante Verstärkung der Kontraktionen, vor allem in höheren Konzentrationsbereichen, erzielt werden. Die gemeinsame Gabe von Prindolol und Adenosin führte schon bei niedrigen Konzentrationen zu einer deutlichen Kontraktionsverstärkung und vermochte die durch Adenosin erzielte Verstärkung nochmals um ca. 25 % zu steigern.

Nachfolgende Originalkurven sollen die Reaktionen eines Gefäßstreifens auf die jeweilige Pharmakongabe veranschaulichen.

Versuch vom 11.3.1977

Ratte 410 g

Ausgangsl.: 3.6 cm

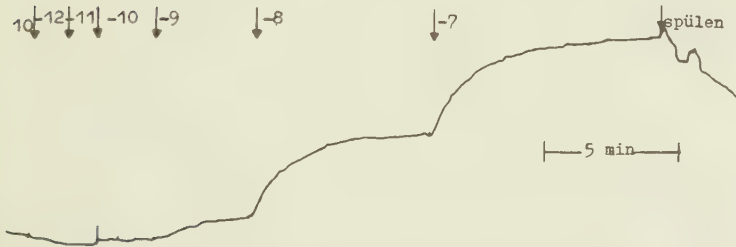
Endlänge : 3.8 cm

Breite : 0.3 cm

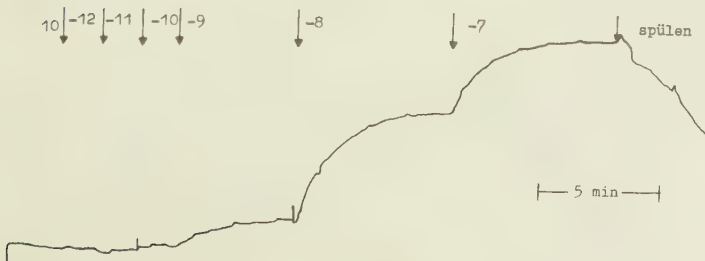
Unbeeinflusste NA-Ausgangsreaktion:



NA-Reaktion nach vorheriger Prindololgabe:



NA-Reaktion nach vorheriger Adenosingabe:



NA-Reaktion nach vorheriger Gabe von Prindolol und Adenosin:



Unbeeinflusste Na-Reaktion nach ausgespülter, verstärkender Wirkung von Prindolol und Adenosin:



Unbeeinflusste NA-Reaktion nach Hinzufügen von Mg^{++} ($10^{-7}m$) zur vorangegangenen Kontraktion:



Versuch vom 11.3.1977

Ratte 410 g

Ausgangsl.: 3.6 cm

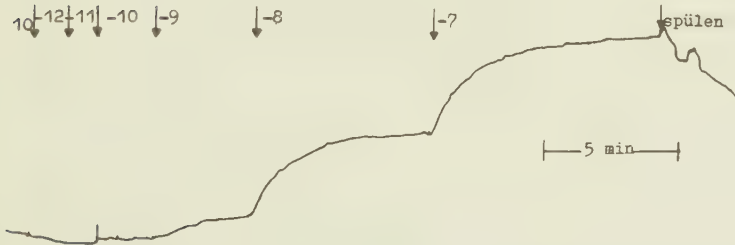
Endlänge : 3.8 cm

Breite : 0.3 cm

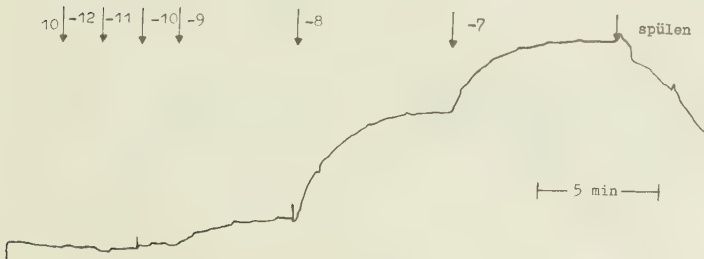
Unbeeinflusste NA-Ausgangsreaktion:



NA-Reaktion nach vorheriger Prindololgabe:



NA-Reaktion nach vorheriger Adenosingabe:



NA-Reaktion nach vorheriger Gabe von Prindolol und Adenosin:



Unbeeinflusste NA-Reaktion nach ausgespülter, verstärkender Wirkung von Prindolol und Adenosin:



Unbeeinflusste NA-Reaktion nach Hinzufügen von Mg^{++} ($10^{-7}m$) zur vorangegangenen Kontraktion:



2. Isoprenalin

Isoprenalin zeigte am isolierten Organ von 10^{-13} m bis 10^{-7} m eine mit steigender Konzentration leicht zunehmende dilatierende Wirkung; bei 10^{-6} m war eine deutliche Verkürzung des Gefäßstreifens zu beobachten.

Die Gabe von Prindolol führte zu keiner direkten Reaktion des isolierten Organs und beeinflusste den Ausgangstonus nicht. Auch die nachfolgende Isoprenalinwirkung wurde in niedrigen Konzentrationen (10^{-13} m bis 10^{-9} m) nicht beeinflusst. Ab 10^{-9} m war eine Aufhebung der erschlaffenden Wirkung erkennbar, bei 10^{-7} m zeigte sich bei einigen Gefäßstreifen eine leichte Kontraktion. Bei 10^{-6} m konnte die unbeeinflusste Ausgangsreaktion durch die Vorbehandlung mit Prindolol auf das nahezu zehnfache verstärkt werden.

Trotz des geringen Ausgangstonus führte Adenosin bisweilen zu einer leichten Erschlaffung des Aortenstreifens. Die Beeinflussung der Isoprenalinreaktion war ähnlich wie bei vorheriger Prindololgabe. Zwar war bei einigen Versuchen schon in niedrigen Konzentrationsbereichen eine Abschwächung der dilatierenden Wirkung von Isoprenalin erkennbar, doch zeigte sich erst wieder bei 10^{-6} m eine deutliche Steigerung der Kontraktion, die in ihrer Stärke der Beeinflussung durch Prindolol gleichkam.

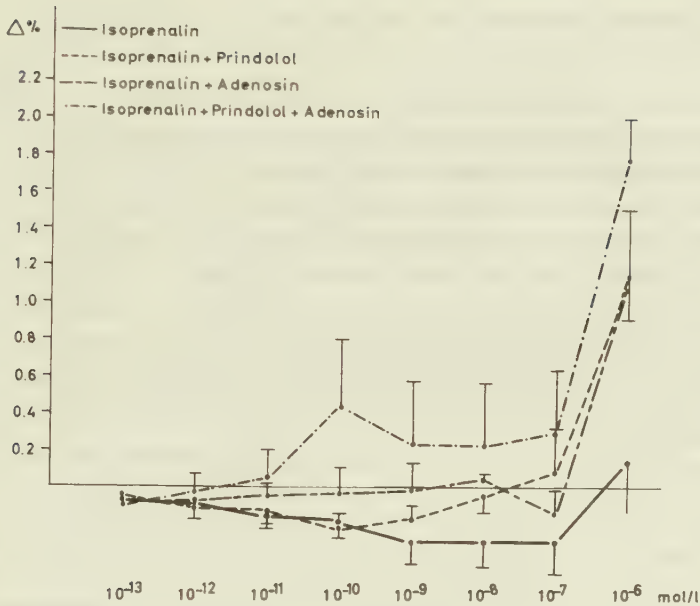
Deutlich beeinflussten Prindolol und Adenosin gemeinsam die nachfolgende Isoprenalinwirkung: Schon bei niedrigen Konzentrationen (10^{-11} m) war des öfteren eine Kontraktion zu beobachten, die dosisabhängig zunahm, und bei 10^{-6} m die Kontraktionsverstärkungen, wie sie bei alleiniger Prindolol- und Adenosinvorbehandlung erreicht worden waren, nochmals um etwa 50 % überstieg.

Mittelwerte der Längenänderungen und "standard error" sind nachfolgender Tabelle II zu entnehmen; die Dosis-Wirkungs-Kurve zeigt deutlich den kontraktionsverstärkenden Effekt durch die gemeinsame Gabe von Prindolol und Adenosin.

Isoprenalin Mol/L	Kontrolle	Prindolol 10^{-7}m	Adenosin 10^{-7}m	Prindolol
10^{-13}	0.079 (± 0.039)	0.062 (± 0.062)	0.082 (± 0.053)	0.109 (± 0.046)
10^{-12}	0.110 (± 0.063)	0.117 (± 0.007)	0.082 (± 0.053)	0.025 (± 0.100) +
10^{-11}	0.156 (± 0.066)	0.142 (± 0.056)	0.049 (± 0.059) +	0.054 (± 0.153) +
10^{-10}	0.202 (± 0.079)	0.231 (± 0.082)	0.042 (± 0.142) +	-0.442 (± 0.362) ++
10^{-9}	0.301 (± 0.111)	0.180 (± 0.078) +	0.022 (± 0.153) +	-0.242 (± 0.341) +
10^{-8}	0.285 (± 0.135)	0.053 (± 0.116) +	0.037 (± 0.182) ++	-0.227 (± 0.347) +
10^{-7}	0.302 (± 0.175)	0.082 (± 0.239) +	0.136 (± 0.117) +	-0.303 (± 0.338) ++
10^{-6}	-0.130 (± 0.271)	-1.160 (± 0.235) +++	-1.163 (± 0.352) +++	-1.805 (± 0.225) +++

Tabelle II

Beeinflussung der Isoprenalinwirkung durch Prindolol, Adenosin, sowie Prindolol und Adenosin.



Zusammenfassung:

Isoprenalin, als vorwiegend β -agonistisches Catecholamin bekannt, wirkte auch an der isolierten Rattenaorta dilatierend. Die entscheidende Konzentration zur α -agonistischen, kontrahierenden Wirkung war $10^{-6}m$.

Sowohl Prindolol als auch Adenosin konnten die Isoprenalinwirkung erst bei dieser Konzentration entscheidend beeinflussen. Zwar kam es schon bei niedrigeren Konzentrationen zu einer leichten Abschwächung der dilatierenden Wirkung, doch konnte erst bei $10^{-6}m$ eine eindeutige Verstärkung der kontrahierenden Wirkung erreicht werden.

Anders die gemeinsame Gabe von Prindolol und Adenosin. Dabei zeigte sich schon in niedrigen Konzentrationsbereichen eine überraschende, kontrahierende Wirkung von Isoprenalin, die

mit steigender Konzentration zunahm und bei 10^{-6} m das vierzehnfache des Kontrollausgangswertes erreichte.

Überraschend war eine weitere Beobachtung: Bisweilen wurde oben erwähnte "Noradrenalin-Iest-Gabe" zur Prüfung der Reaktionsfähigkeit der isolierten Organe am Ende der Versuche mit Isoprenalin und Dopamin wiederholt. Trotzdem gründlich gespült worden war, zeigte Noradrenalin eine verstärkte Wirkung, wie sie weder durch Adenosin, noch durch Prindololvorbehandlung erreicht werden konnte. Diese Verstärkung war auch nach zweimaligem Spülen noch vorhanden. Durch Hinzufügen von Isoprenalin konnte nur eine kleine Abschwächung der Noradrenalininkontraktion erreicht werden.

3. Dopamin

Dopamin, in Konzentrationen von 10^{-12} m bis 10^{-7} m, beeinflusste das isolierte Organ nur geringfügig; eine leichte Dilatation war zu beobachten. Ähnlich wie bei Isoprenalin, kam es bei 10^{-6} m Konzentration zu einer Kontraktion, die jedoch in ihrer Wirkung, im Vergleich zu Isoprenalin, wesentlich stärker ausgeprägt war.

Prindolol vermochte in niedrigen Konzentrationsbereichen die Dopaminreaktion nicht zu beeinflussen; bei 10^{-7} m kam es zu einer leichten Kontraktion; die Kontraktionsverstärkung bei 10^{-6} m war wegen der höheren Ausgangskontraktion weniger ausgeprägt als bei Isoprenalin. Sie betrug etwa 40 % des Kontrollwertes.

Eindeutig war die Wirkung von Adenosin auf die Dopaminreaktion: Schon in niedrigen Konzentrationen führte es zur Kontraktion des isolierten Organs, die konzentrationsabhängig zunahm und bei 10^{-6} m die durch Prindolol erreichte Verstärkung nochmals zu steigern vermochte.

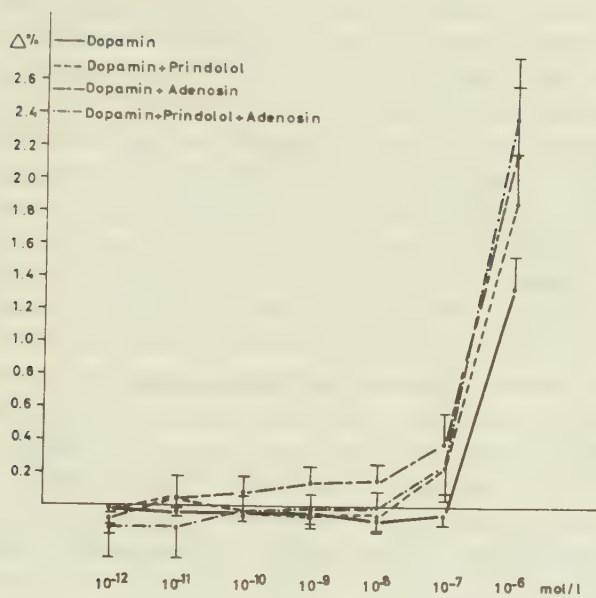
Genaue Werte enthält Tabelle III; die graphische Darstellung zeigt deutlich die Linksverschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurve.

Die gemeinsame Gabe von Prindolol und Adenosin führte bei Dopamin zu keiner weiteren Verstärkung der kontrahierenden Wirkung, wie dies bei Noradrenalin und Isoprenalin der Fall war. Es kam im Gegenteil zu einer Abschwächung der durch Adenosin erzielten Kontraktionsverstärkung auf Werte, wie sie bei alleiniger Prindololgabe erreicht worden waren.

Dopamin Mol/L	Kontrolle	Prindolol 10^{-7} m	Adenosin 10^{-7} m	Prindolol + Adenosin
10^{-12}	0.019 (± 0.019)	0.035 (± 0.035)	0.075 (± 0.100)	0.126 (± 0.225)
10^{-11}	0.043 (± 0.027)	0.029 (± 0.088) +	0.042 (± 0.150) +	0.126 (± 0.225)
10^{-10}	0.048 (± 0.034)	0.041 (± 0.047)	-0.075 (± 0.089) +	0.040 (± 0.103) +
10^{-9}	0.052 (± 0.055)	0.061 (± 0.068)	-0.151 (± 0.099) +	0.027 (± 0.109) +
10^{-8}	0.091 (± 0.045)	0.061 (± 0.095)	-0.156 (± 0.117) +	0.006 (± 0.089) +
10^{-7}	0.055 (± 0.056)	-0.242 (± 0.181) ++	-0.393 (± 0.176) ++	-0.251 (± 0.160) ++
10^{-6}	-1.315 (± 0.190)	-1.874 (± 0.331) ++	-2.180 (± 0.394) ++	-2.338 (± 0.373) ++

Tabelle III

Beeinflussung der Dopaminwirkung durch Prindolol, Adenosin,
sowie Prindolol + Adenosin



IV. Diskussion

In den vorliegenden Versuchen ist es gelungen, die kontraktionsverstärkende Wirkung von Adenosin, wie sie am Kreislauf der narkotisierten Katze beobachtet worden war, an der isolierten Aorta thoracica der Ratte zu bestätigen. Der potenzierende Effekt war sogar erheblich stärker als in den Kreislaufversuchen. Er war regelmäßig zu beobachten. Hierauf sei deshalb hingewiesen, weil in jüngster Zeit die Reproduktion dieser Adenosinwirkung Schwierigkeiten bereitet. Welche Ursachen für diese Diskrepanz verantwortlich sind, kann nicht gesagt werden. Zu denken ist dabei an biologische Faktoren, z.B. an einer Mutation des Rattenstamms. Wenig wahrscheinlich ist eine Verunreinigung des Adenosinpräparates. Auszuschließen sind methodische Fehler: Nähr- und Pharmakonlösung wurden für jeden Versuch neu zubereitet, der pH-Wert stets geprüft und die Temperatur ständig kontrolliert. Auch jahreszeitliche Schwankungen scheiden als Ursache aus, da sich die vorliegende Untersuchung über ca. 9 Monate erstreckte. Zudem konnten in einer nachfolgenden Studie an der isolierten Pfortader der Ratte die Ergebnisse der vorliegenden Versuche bestätigt werden.

Die verwendeten Catecholamine entfalteten an der isolierten Rattenaorta folgende Wirkungen: Noradrenalin, ein überwiegend α -Rezeptoren erregendes Sympathomimetikum, führte zur Kontraktion des Organs. Eine leichte Kontraktion war des öfteren schon bei einer Konzentration von 10^{-11} M zu erkennen, die dann dosisabhängig zunahm, durch kumulierende Gabe bis zu einer Konzentration von 10^{-7} M. Diese Wirkung ist nicht absolut zu erwarten, da Noradrenalin, unter gewissen Bedingungen, ohne Zweifel, auch als vasodilatierender Transmitter fungieren kann (FURCHGOTT; WELLENS a. WANTERS). HERLIHY postuliert, daß es durch Noradrenalin zur Freisetzung eines intrazellulär gebundenen Ca^{++} -Pools kommt, und so eine Depolarisation der Membran erreicht wird, während SOMLYO eine Zunahme der Na- und Abnahme der K-Permeabilität als Wirkungsmechanismus festhält. Ganz allge-

mein, ist die quantitative Wirkung eines Sympathomimetikums ja abhängig, sowohl von der Sensibilität des Organs, von der "intrinsic activity" des Amins, von der Inaktivierung (Metabolisierung) und Wiederaufnahme und nicht zuletzt vom Alter der Versuchstiere. SOMLYO beschreibt, daß α -Rezeptoren sehr früh erscheinen (Kükenembryo, Mausfötus), und FLEISCH et al. zeigte, daß Kaninchencarotiden von Tieren, weniger als 90 Tage alt, auf Isoprenaliningaben erschlaffend reagierten, während bei erwachsenen Tieren (400-600 Tage alt), diese Reaktion ausblieb, so daß eine Abnahme der β -Rezeptoren anzunehmen ist. Auch FLAIN a. ZELIS konnten bei ihren Versuchen mit Isoproterenol an der Carotis von erwachsenen Kaninchen keine funktionierenden β -Rezeptoren nachweisen.

Isoprenalin hat sich auf Grund seiner Struktur (N-Alkyl-subst.) als überwiegender β -Agonist erwiesen. Der Wirkungsmechanismus wird folgendermaßen angenommen: Adenylcyclase, eng an den β -Rezeptor gebunden, führt bei Erregung des Rezeptors zur Umwandlung von ATP in cycl. 3'5'-AMP, das als Vermittler der intrazellulären β -sympathomimetischen Erregung gilt. Es führt entweder zur Abnahme der Plasmapermeabilität für Ca^{++} , oder zu aktiver Extrusion von Ca^{++} , oder zu verstärkter reticulärer Aufnahme von Ca^{++} (RASMUSSEN a. TENNENHOUSE). DANIEL et al. spricht mehr von einer abnehmenden Na-Permeabilität durch β -Rezeptoren erregende Substanzen.

An der isolierten Rattenaorta zeigte Isoprenalin durch β_2 -Stimulierung in Konzentrationen von 10^{-13}m bis 10^{-7}m eine dilatierende Wirkung, während bei 10^{-6}m Konzentration eine Kontraktion des Gefäßstreifens zu erkennen war. Auch hier zeigt sich die quantitative Abhängigkeit der Wirkung von sympathischen Aminen; d.h. bei genügend hoher Konzentration ist mit einem ausgeprägten β -Agonisten wie Isoprenalin, eine α -Rezeptoren-erregende Wirkung zu erzielen.

Für Dopamin beschreiben GROBECKER, HELLENBRECHT, PALM und QUIRING, bestätigt von HAMET, GLICK, Mc.DONALD, GOLDBERG, INNES und NICKERSON, in niedrigen Konzentrationen eine sehr

schwache β -Stimulierung, in höheren Konzentrationen eine α -Stimulierung, was jedoch im Kreislauf zu keiner Erhöhung des peripheren Widerstandes führt, da Dopamin eine selektive Vasodilatation im Bereich der mesenterialen und renalen Arteriolen hervorruft und durch Rezeptorblockade nicht gehemmt werden kann, was zur Postulierung spezifischer "dopaminerge" Rezeptoren führte.

An der isolierten Rattenaorta zeigte Dopamin in Konzentrationen von 10^{-12} M bis 10^{-7} M eine leicht dilatierende Wirkung, während bei 10^{-6} M Konzentration eine deutliche Kontraktion zu erkennen war, womit in etwa Übereinstimmung mit den Ergebnissen oben genannter Autoren erreicht ist.

Beeinflussung der Wirkung der Catecholamine durch β -Blockade mit Prindolol (10^{-7} M)

β -Blocker zeigen mit β -Agonisten große Strukturähnlichkeiten, wobei die Substitution am aromatischen Ring u.U. β -Blockade bedingt. Durch die Art der Substitution kann unter den β -Blockern eine Differenzierung vorgenommen werden in Bezug auf ihre Wirkungsstärke, ihre Selektivität (β_1 - oder β_2 -Blockade), ihrer agonistischen Wirksamkeit und den unspezifischen Membraneffekten (POWELL a. SLATER, NICKERSON a. COLLIER). Für den Wirkungsmechanismus sind verschiedene Faktoren postuliert: Ein membranstabilisierender Effekt, der die Aufnahme und Freisetzung von Noradrenalin hemmt (MYLECHARANE a. PAPER), ein lokalanästhetischer Effekt (LEVY), der ungefähr dem von Lidocain entspricht und schließlich ein sogenannter "chinidinähnlicher" Effekt, der eine generalisierte Unterdrückung der Herzfunktion hervorruft. Die Wirkung aller β -Blocker ist kompetitiv, was bedeutet, daß durch genügend hohe Konzentration von β -Agonisten ihre Wirkung aufgehoben werden kann.

Prindolol (10^{-7} M) beeinflusste die nachfolgende Noradrenalinwirkung nur geringfügig. Es schwächte in niedrigen Konzentrationen (10^{-11} M, 10^{-10} M) die kontrahierende Wirkung leicht ab, in höheren Konzentrationen (10^{-9} M, 10^{-7} M) verstärkte es

mein, ist die quantitative Wirkung eines Sympathomimetikums ja abhängig, sowohl von der Sensibilität des Organs, von der "intrinsic activity" des Amins, von der Inaktivierung (Metabolisierung) und Wiederaufnahme und nicht zuletzt vom Alter der Versuchstiere. SOMLYO beschreibt, daß α -Rezeptoren sehr früh erscheinen (Kükenembryo, Mausfötus), und FLEISCH et al. zeigte, daß Kaninchencarotiden von Tieren, weniger als 90 Tage alt, auf Isoprenalinalgaben erschlaffend reagierten, während bei erwachsenen Tieren (400-600 Tage alt), diese Reaktion ausblieb, so daß eine Abnahme der β -Rezeptoren anzunehmen ist. Auch FLAIN a. ZELIS konnten bei ihren Versuchen mit Isoproterenol an der Carotis von erwachsenen Kaninchen keine funktionierenden β -Rezeptoren nachweisen.

Isoprenalin hat sich auf Grund seiner Struktur (N-Alkyl-subst.) als überwiegender β -Agonist erwiesen. Der Wirkungsmechanismus wird folgendermaßen angenommen: Adenylcyclase, eng an den β -Rezeptor gebunden, führt bei Erregung des Rezeptors zur Umwandlung von ATP in cyl. 3'5'-AMP , das als Vermittler der intrazellulären β -sympathomimetischen Erregung gilt. Es führt entweder zur Abnahme der Plasmapermeabilität für Ca^{++} , oder zu aktiver Extrusion von Ca^{++} , oder zu verstärkter reticulärer Aufnahme von Ca^{++} (RASMUSSEN a. TENNENHOUSE). DANIEL et al. spricht mehr von einer abnehmenden Na-Permeabilität durch β -Rezeptoren erregende Substanzen.

An der isolierten Rattenaorta zeigte Isoprenalin durch β_2 -Stimulierung in Konzentrationen von 10^{-13}m bis 10^{-7}m eine dilatierende Wirkung, während bei 10^{-6}m Konzentration eine Kontraktion des Gefäßstreifens zu erkennen war. Auch hier zeigt sich die quantitative Abhängigkeit der Wirkung von sympathischen Aminen; d.h. bei genügend hoher Konzentration ist mit einem ausgeprägten β -Agonisten wie Isoprenalin, eine α -Rezeptoren-erregende Wirkung zu erzielen.

Für Dopamin beschreiben GROBECKER, HELLENBRECHT, PALM und QUIRING, bestätigt von HAMET, GLICK, Mc.DONALD, GOLDBERG, INNES und NICKERSON, in niedrigen Konzentrationen eine sehr

schwache β -Stimulierung, in höheren Konzentrationen eine α -Stimulierung, was jedoch im Kreislauf zu keiner Erhöhung des peripheren Widerstandes führt, da Dopamin eine selektive Vasodilatation im Bereich der mesenterialen und renalen Arteriolen hervorruft und durch Rezeptorblockade nicht gehemmt werden kann, was zur Postulierung spezifischer "dopaminerg" Rezeptoren führte.

An der isolierten Rattenaorta zeigte Dopamin in Konzentrationen von 10^{-12} M bis 10^{-7} M eine leicht dilatierende Wirkung, während bei 10^{-6} M Konzentration eine deutliche Kontraktion zu erkennen war, womit in etwa Übereinstimmung mit den Ergebnissen oben genannter Autoren erreicht ist.

Beeinflussung der Wirkung der Catecholamine durch β -Blockade mit Prindolol (10^{-7} M)

β -Blocker zeigen mit β -Agonisten große Strukturähnlichkeiten, wobei die Substitution am aromatischen Ring u.U. β -Blockade bedingt. Durch die Art der Substitution kann unter den β -Blockern eine Differenzierung vorgenommen werden in Bezug auf ihre Wirkungsstärke, ihre Selektivität (β_1 - oder β_2 -Blockade), ihrer agonistischen Wirksamkeit und den unspezifischen Membraneffekten (POWELL a. SLATER, NICKERSON a. COLLIER). Für den Wirkungsmechanismus sind verschiedene Faktoren postuliert: Ein membranstabilisierender Effekt, der die Aufnahme und Freisetzung von Noradrenalin hemmt (MYLECHARANE a. PAPER), ein lokalanästhetischer Effekt (LEVY), der ungefähr dem von Lidocain entspricht und schließlich ein sogenannter "chinidinähnlicher" Effekt, der eine generalisierte Unterdrückung der Herzfunktion hervorruft. Die Wirkung aller β -Blocker ist kompetitiv, was bedeutet, daß durch genügend hohe Konzentration von β -Agonisten ihre Wirkung aufgehoben werden kann.

Prindolol (10^{-7} M) beeinflusste die nachfolgende Noradrenalinwirkung nur geringfügig. Es schwächte in niedrigen Konzentrationen (10^{-11} M, 10^{-10} M) die kontrahierende Wirkung leicht ab, in höheren Konzentrationen (10^{-9} M, 10^{-7} M) verstärkte es

leicht die kontrahierende Wirkung. Die von AHLQUIST beschriebene lokalanästhesierende Wirkung und die daraus folgende unspezifische Vasodilatation vermag die Kontraktionsabschwächung in niedrigen Konzentrationsbereichen zu erklären, so wie auch SHANKS eine kurze Vasodilatation bei intraarterieller Injektion von Propanolol beschreibt, wobei jedoch Vorsicht am Platze ist, beim Vergleich von in vitro und in vivo Versuchen. Die bei höheren Konzentrationen erreichte leichte Verstärkung ist der durch β -Blockade verminderten, β -agonistischen Wirksamkeit von Noradrenalin zuzuschreiben. Auch FURCHGOTT beschreibt eine Zunahme der maximalen Kontraktion bei Vorbehandlung mit Propanolol.

Die Isoprenalinreaktion wurde durch Prindololgabe vorab von 10^{-13} m bis 10^{-10} m nicht beeinflusst, bei 10^{-9} m kam es zu einer Abschwächung der dilatierenden Wirkung, die bei 10^{-7} m zu einer Kontraktion führte und bei 10^{-6} m die unbeeinflusste Ausgangskontraktion auf das nahezu zehnfache verstärkte. Da Isoprenalin in höheren Konzentrationen auch α -Rezeptoren-erregende, konstriktorische Wirkung zeigt (BUTTERWORTH), die β -Rezeptoren durch Prindololgabe teilweise besetzt sind, kommt die α -Rezeptor-erregende, kontrahierende Wirkung von Isoprenalin bei niedrigeren Konzentrationen und im verstärktem Ausmaße zur Geltung.

Die Wirkung von Dopamin wurde in Konzentrationen von 10^{-12} m bis 10^{-8} m durch Prindololgabe nicht beeinflusst, während bei 10^{-7} m und 10^{-6} m eine Verstärkung der Dopaminkontraktion erkennbar war. Auch hier ist durch die Besetzung von β -Rezeptoren durch Prindolol eine verstärkte, und bei niedrigeren Konzentrationen einsetzende α -rezeptorische Wirkung von Dopamin anzunehmen.

Beeinflussung der Wirkung der Catecholamine durch Adenosin (10^{-7} m)

Adenosin führte bei den drei getesteten Catecholaminen zur Aufhebung der dilatierenden Wirkung in niedrigen Konzentrationen (Isoprenalin und Dopamin) und zu einer Verstärkung

der Kontraktionen beim Vergleich mit der unbeeinflussten Ausgangsreaktion (Isoprenalin und Dopamin in höheren Konzentrationen; Noradrenalin schon ab 10^{-10} M). Es stellt sich die Frage nach dem Wirkungsmechanismus der Adenosinwirkung. Wirkt es an der Außenfläche der Membran, durch direkte Reaktion mit dem Rezeptor (Wasserstoffbrücken- und Chelatbindungen) oder führt es durch seine Fähigkeit, die Zellmembran zu passieren (VERHAEGHE, VANHOUTTE) (im Gegensatz zu ATP) zum Eingriff in den intrazellulären Catabolismus der Adenin-nucleotide, und so zu Reaktionen, welche die oben beschriebenen Wirkungen auslösen?

Von Bedeutung ist der Wirkungsmechanismus der Catecholamine, die von Adenosin beeinflusst werden. So dilatiert Adenosin eine durch NA-Freisetzung erzeugte Vasokonstriktion (HERLIHY, VERHAEGHE, VANHOUTTE), während eine durch Tyramin ausgelöste Konstriktion von Adenosin unbeeinflusst bleibt (VERHAEGHE). Da NA-Freisetzung Ca^{++} -abhängig ist, Tyramin-freisetzung jedoch nicht, ist eine Beeinflussung der transmembranalen Ionenpermeabilität via Adenosin zu postulieren. Die Adenosinwirkung ist fernerhin konzentrationsabhängig. So werden NA-Kontraktionen niedriger Konzentration gehemmt, mit steigender NA-Kontraktion sind höhere Konzentrationen Adenosin zur Dilatation notwendig, während maximale NA-Kontraktionen von Adenosin unbeeinflusst bleiben (HERLIHY), woraus auf einen kompetitiven Wirkungsmechanismus von Adenosin zu schließen ist. Da für die NA-Wirkung die Nutzung eines intrazellulären Ca^{++} -pools angenommen wird, ist die Adenosinwirkung nicht auf eine Änderung der Membranpermeabilität für Ca^{++} zurückzuführen. Adenosin greift ein zwischen Ca^{++} -Influx und Aktivierung der kontraktilen Proteine, wobei die initiale Aktion doch mehr an der Membran zu vermuten ist, da K^{+} - und Acetylcholin-induzierte Kontraktionen von Adenosin stärker gehemmt werden, als NA-induzierte. Eine Zunahme von cycl. AMP wird erst bei sehr hohen Konzentrationen von Adenosin (10^{-5} M) festgestellt (HERLIHY), so daß dieser Mechanismus zur Klärung des Adenosin-Wirkungsmechanismus bei den hier durchgeführten Versuchen nicht von Bedeutung ist. Eine entscheidende Rolle für die Wirkung der Adennucleotide ist dem Ausgangstonus zuzuschreiben: so

werden kontrahierte Gefäßstreifen erschlafft, dilatierte Streifen kontrahiert (SOMLYO, VERHAEGHE, BURNSTOCK). Dies veranlaßte BURNSTOCK zur Postulierung einer sogen.

"purinergen" Erregungsübertragung. Für Synthese, Speicherung (große, opake Vesikel), Freisetzung und Inaktivierung von Adeninnucleotiden hält er einen ähnlichen Mechanismus fest, wie für adrenerge und cholinerge Substanzen. In der Wirk-samkeit beschreibt er $ATP \geq ADP > AMP \geq$ Adenosin. Für die glatte Gefäßmuskulatur postuliert er zwei Rezeptoren: einen für die Kontraktion, den anderen für die Dilatation durch Adeninnucleotide. Er beschreibt fernerhin, daß Adenin-nucleotide meist dilatorische Wirkung zeigen, eine kontra-hierende Wirkung aber nachgewiesen ist an Lungen- und Milz-gefäßen, an der isolierten Nierenarterie der Ratte und an Portalvenenstreifen vom Hund. Für die isolierte Kaninchen-aorta beschreibt er einen biphasischen Wirkungsmechanismus, ausgehend vom Grundtonus (erschlaffte Gefäßstreifen werden kontrahiert, kontrahierte Streifen werden dilatiert).

Bei Versuchen mit elektrisch stimulierten Gefäßstreifen konnte bei erschlafften Streifen eine verstärkte 3H -NA-Freisetzung aus den Vesikeln durch Adenosin nachgewiesen werden, während bei elektr. stimulierten Streifen eine ab-nehmende 3H -NA-Freisetzung durch Adenosin beobachtet wurde (VERHAEGHE, VANHOUTTE). Diese Effekte waren mit ATP nicht reproduzierbar, so daß die Fähigkeit von Adenosin, die neuronale Membran zu passieren, dem Wirkungsmechanismus zu Grunde liegen muß. Ferner konnte eine durch Adenosin hervorgerufene Vasodilatation an der glatten Muskulatur von Hundegefäßstreifen durch Rezeptorenblockade nicht beein-flußt werden (SOMLYO), was weiterhin für einen mehr intra-zellulären Wirkungsmechanismus von Adenosin spricht.

KALSNER beschreibt eine rasche Aufnahme von 3H -Adenosin in Coronararterien, wozu LIM-TAK WOO sagt, daß nach intra-zellulärer Aufnahme von ^{14}C -Adenosin eine sofortige Ver-wendung zur Resynthese stattfindet, oder es zu Inosin desaminiert wird, wofür auch die Tatsache spricht, daß intrazelluläres Adenosin noch nicht nachgewiesen werden konnte (VERHAEGHE).

In Summation und Vergleich aller vorliegenden Ergebnisse zeigt sich, daß Adenosin eine überwiegend dilatierende Wirkung an der glatten Gefäßmuskulatur zeigt und in der Lage ist, vorhandene Kontraktionen aufzuheben - ob durch Reaktion mit Rezeptoren und Aktion im Extrazellulärraum oder durch Eingriff in den intrazellulären Metabolismus vermag nicht befriedigend geklärt werden. So ist die Aufhebung der dilatierenden Wirkung und die Verstärkung der kontrahierenden Wirkung der drei Catecholamine Noradrenalin, Isoprenalin und Dopamin durch vorab gegebenes Adenosin ebenfalls nicht eindeutig zu erklären. Es vermag sowohl eine verstärkte Kontraktionsbereitschaft des isolierten Organs durch die dilatierende Wirkung von Adenosin zu existieren, ferner eine Betonung der α -rezeptorischen Wirkung der drei Catecholamine durch Besetzung vorhandener β -Rezeptoren durch Adenosin, oder eine direkte Freisetzung exzitatorischer Substanzen aus den speichernden Vesikeln durch Adenosin.

Beeinflussung der Catecholamine durch gemeinsame Gabe von Prindolol und Adenosin

Bei Noradrenalin und Isoprenalin zeigte sich durch die gemeinsame Gabe von Prindolol und Adenosin eine weitere Verstärkung der α -Rezeptor-erregenden, kontrahierenden Wirksamkeit. Bei Noradrenalin trat eine Kontraktionsverstärkung gegenüber der Reaktion bei alleiniger Adenosin-gabe um ca. 25 % ein; Isoprenalin verursachte manchmal schon bei 10^{-11} M eine Kontraktion, die mit steigender Konzentration zunahm, und bei 10^{-6} M das nahezu 15-fache des unbeeinflussten Ausgangswertes erreichte.

Da durch zusätzliche Gabe eines β -Blockers, die von Adenosin induzierte Verstärkung der kontrahierenden Wirkung von Catecholaminen, nochmals vergrößert werden konnte, läßt vermuten, daß Adenosin mehr mit dem β -Anteil eines Rezeptors reagiert. Da so nahezu alle β -rezeptorischen Anteile des isolierten Organs besetzt sind, kann nur mehr der α -agonistische Anteil der Catecholamine wirksam werden,

was zu einer verstärkten, und bei niedrigeren Konzentrationen einsetzenden Kontraktion führt.

Bei Dopamin konnte durch die gemeinsame Gabe von Prindolol und Adenosin keine Verstärkung gegenüber alleiniger Adenosinwirkung erreicht werden. In niedrigen Konzentrationen kam es zu einer Verstärkung der dilatierenden Wirkung, in höheren Konzentrationen zur Abschwächung der durch alleinige Adenosingabe erreichten Kontraktionsverstärkung, auf Werte, wie sie bei alleiniger Prindololgabe erreicht worden waren.

Da Dopamin ein sehr schwacher β -Agonist ist (1/1000 von Isoprenalin, 1/65 von Noradrenalin) (GOLDBERG), ist der α -erregende, konstriktorisch wirkende Anteil schon bei alleiniger Prindololgabe voll genutzt, und es kann durch die evtl. Besetzung von β -Anteilen der Rezeptoren durch Adenosin, keine weitere Verstärkung der kontrahierenden Wirkung mehr erzielt werden. Der verstärkte kontrahierende Wirkungsmechanismus bei alleiniger Adenosingabe in niedrigen Konzentrationsbereichen, vermag aber auch hiermit nicht weiter geklärt zu werden.

Je stärker jedoch der β -Agonismus eines Catecholamins ausgeprägt ist und je geringer die Affinität zum α -Anteil des Rezeptors im unbeeinflussten Zustand (Isopr. > NA > Dopamin), desto eindeutiger ist die kontraktionsverstärkende Wirkung bei gemeinsamer Gabe von Prindolol und Adenosin.

In den vorliegenden Versuchen konnte die α -Rezeptoren-erregende, kontrahierende Wirksamkeit von Noradrenalin, Isoprenalin und Dopamin durch vorherige Adenosingabe erheblich verstärkt werden. Da jedes der verwendeten Catecholamine eine unterschiedliche Affinität zum α - oder β -Anteil eines Rezeptors besitzt, kam es durch Adenosin entweder zu einer Kontraktion bei niedrigeren Pharmakonzentrationen, oder zur Verstärkung der Kontraktionen der unbeeinflussten Kontrollreaktion.

Die Verstärkung der Adenosinwirkung durch einen β -Blocker (Prindolol) läßt eine mehr β -agonistische Wirkung von Adenosin vermuten. Auch eine potenzierende Wirkung von Prindolol auf Adenosin wäre denkbar. Dopamin, bei dem es zu keiner weiteren Verstärkung der Adenosinwirkung durch Prindolol kam nimmt eine Sonderstellung ein, indem nämlich evtl. spezifische "dopaminerge" Rezeptoren mitwirken.

Auch wenn der genaue Mechanismus der Verstärkung der α -erregenden, kontrahierenden Wirkung von Catecholamin durch Adenosin nicht ausreichend geklärt werden konnte, scheint es sinnvoll, auch im Hinblick auf die evtl. Anwendbarkeit in bestimmten klinischen Situationen, diese Wirkung des Adenosins weiter zu verfolgen.

V. Zusammenfassung

An der isolierten Aorta thoracica der Ratte zeigten die verwendeten Catecholamine folgende Wirkungen:

1. Noradrenalin wirkte kontrahierend, meist ab 10^{-9}m , wobei die Wirkung dosisabhängig zunahm,
2. Isoprenalin wirkte von 10^{-13}m bis 10^{-7}m dilatierend, ab 10^{-6}m war eine kontrahierende Wirkung zu beobachten.
3. Dopamin zeigte bei niedrigen Konzentrationen eine schwach dilatierende Wirkung; bei 10^{-6}m war eine deutliche Kontraktion zu erkennen.

Die Vorbehandlung mit Prindolol (10^{-7}m) beeinflusste die Catecholaminreaktionen dergestalt, daß

1. die Noradrenalinreaktion kaum beeinflusst wurde,
2. bei Isoprenalin die dilatierende Wirkung ab 10^{-9}m aufgehoben wurde und es schon bei 10^{-7}m zu einer Kontraktion kam,
3. Dopamin ab 10^{-7}m kontrahierend wirkte.

Adenosin (10^{-7}m) vorab gegeben führte bei den drei verwendeten Catecholaminen Noradrenalin, Isoprenalin und Dopamin zu einer deutlichen Verstärkung der kontrahierenden Wirkung schon in niedrigen Konzentrationsbereichen.

Die gemeinsame Gabe von Prindolol und Adenosin führte

1. bei Noradrenalin und Isoprenalin zu einer noch stärkeren Betonung der α -erregenden, kontrahierenden Wirksamkeit als bei alleiniger Adenosingabe,
2. bei Dopamin zu keiner weiteren Verstärkung der Adenosinwirkung, sondern im Gegenteil zur Abschwächung der Reaktion auf Werte, wie bei alleiniger Prindololgabe.

VI. Literaturverzeichnis

1. Ahlquist, R.P. A study of adrenotropic receptors
Amer.J.Phys. 153, 586 - 600
1948
2. Bodem, G. ß-Blocker - risikoloser Fortschritt?
Höffgen, K.U. Arzneiverordnung in der Praxis 7/77
3. Burnstock, G. Purinergic Nerves
Pharmacol. Rev. 24, 535 - 581
1972
4. Burnstock, G. A comparison of the excitatory and
Satchell, D.G. inhibitory effects of non-adrenergic
Smythe, A. non-cholinergic nerve stimulation
and exogenously applied ATP on
variety of smooth muscle prepa-
rations from different vertebrate
species
Brit. J. Pharmacol. Choth.
1972
5. Flaim, S.F. Effects of isoproterenol on
Zelis, R. adrenergic constriction in
vascular smooth muscle
Am.J. Physiol. 233/1
1977
6. Fleisch, J.H. The relationship between age and
Hooker, C.S. relaxation of vascular smooth
muscle in the rabbit and rat
Circ. Res. 38, 243 - 249
1976
7. Furchgott, R.F. Metabolic factors that influence
contractility of vascular
smooth muscle
Bull N. Y. Acad. Med. 42, 996-1006
1966

8. Glick, G. Comparison of the peripheral vascular effects of glucagon, norepinephrine, isoproterenol, and dopamine
Clin.Res. 18, 307
1970
9. Goldberg, L.I. Cardiovascular and renal actions of dopamine
Pharm. Rev. 24, 1-29
1972
10. Herlihy, J.T. Adenosine relaxation of isolated
Bockman, E.L. vascular smooth muscle
Berne, R.M. Am.J.Physiol. 230, 1239-1243
Rubis, R. 1976
11. Innes, J.R. Norepinephrine, epinephrine and
Nickerson, M. the sympathomimetic amines
in: Goodman, L.S., Gilman, A.
The Pharmacological Basis of
Therapeutics
Fifth Edition
12. Kalsner, S. Adenosine and dipyridamole actions
and interactions on isolated
coronary artery strips of cattle
Brit. J. Pharmacol. 55/3, 439-445
1975
13. Levy, B. An analysis of selective beta
Wilkenfeld, B.E. receptor blockade
Eur.J.Pharmac. 5, 227-234
1969
14. Mc.Donald, R.H. Analysis of the cardiovascular
Goldberg, L.I. effects of dopamine on the dog
J.Pharmacol.Exp.Ther. 140, 60-66
1963

15. Minta Huang
drummond, G.I.
Interaction between adenosine and catecholamines on cyclic AMP accumulation in guinea pig ventricular myocardium
Biochem. Pharmacol. 27/2, 187-193
1978
16. Mukherjee, C.
Lefkowitz, R.J.
Desensitization of beta adrenergic receptors by beta adrenergic agonists in a cell free system
resensitization by guanosine 5' triphosphate and other purine nucleotides
Proc.Nat.Acad.Sci. USA 73/3, 1494-1498
1976
17. Mylechrane, E.J.
Raper, C.
Further studies on the adrenergic neuron blocking activity of some β -adrenoceptor antagonists and guanethidine.
J.Pharm.Pharmac. 25, 231 - 220
1973
18. Nickerson, M.
Collier, B.
Drugs inhibiting adrenergic nerves and structures innervated by them
in Goodman, L.S., Gilman, A.
The Pharmacological Basis of Therapeutics.
Fifth Edition
19. Norton, J.M
Gellai, M.
Detar, R.
Effects of adenosine on isolated coronary vascular smooth muscle
Pfluegers Arch. 335, 279-286
1972
20. Peiper, U.
Griebel, L.
Wende, W.
Activation of vascular smooth muscle of rat aorta by noradrenaline and depolarization: two different mechanisms
Pfluegers Arch. 330, 74-89
1971

21. Powell, C.E.
Slater, I.H.
Blocking of inhibitory adrenergic
receptors by a dichloro analog
of isoproterenol
J.Pharmac.exp.Ther. 122, 480-448
1958
22. Schrader, J.
Baumann, G.
Gerlach, E.
Inhibition by adenosine of the
inotropic actions of catecholamines
Pflueg.Arch.Eur.J.Physiol. 365/13
1976
23. Shanks, R.G.
The peripheral vascular effects
of propranolol and related
compounds
Br.J.Pharmac.Chemother.29, 204-217
1967
24. Somlyo, A.P.
Somlyo, A.V.
Vascular smooth muscle
Pharmacol. Rev. 22, 249-353
1970
25. Verhaeghe, R.H.
Action of adenosine and adenine
nucleotides in dog's isolated
veins.
Am.J.Physiol. 233/1, H 114-H 121
1977
26. Verhaeghe
Vanhoutte, P.M.
Inhibition of sympathetic
neurotransmission in canine blood
vessels by adenosine and adenine
nucleotides
Circ.Res. 40, 208-215
1977
27. Westfall, Th. C.
Local regulation of adrenergic
neurotransmission
Physiol. Rev. 57/4, 659-729
1977

28. Yin Tak Woo
Manery, J.F.
Riordan, J.R.
Dryden, E.E.

Uptake and metabolism of purine
nucleosides and nucleotides
in isolated frog skeletal muscle
Life Sciences, 21, 861-876
1977

Herrn Prof. Dr. W. Felix danke ich für die Überlassung des Themas und seine freundliche Mithilfe beim Abfassen der Arbeit.

Allen Mitarbeitern im Labor Felix sei gedankt für Ihre Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

Lebenslauf

14.8.1950	geboren in Waldthurn/Opf.
1956-1962	Besuch der Volksschule zu Waldthurn
1962-1966	Besuch der Staat. Realschule in Neustadt/WN
1966-1970	Besuch des Kepler-Gymnasiums in Weiden/Opf.
20.7.1970	Reifeprüfung
1970-1975	Studium der Zahnheilkunde an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn
24.12.1975	Bestallung als Zahnärztin
seit 1976	tätig als zahnärztlicher Ausbildungsassistent

